

10/524080



REC'D 09 SEP 2003	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 36 340.4

**Anmeldetag:** 08. August 2002

**Anmelder/Inhaber:** Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Heteroarylamide

**IPC:** C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 19. Mai 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Wellner

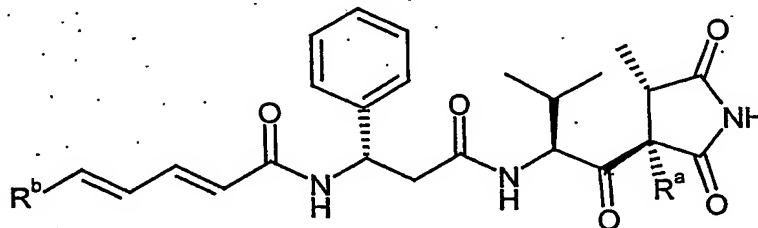
**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

### Heteroarylamide

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren, insbesondere bakteriellen Infektionskrankheiten.

Die Naturstoffe Moiramid B ( $R^a$  = Wasserstoff,  $R^b$  = Methyl) und Andrimid ( $R^a$  = Wasserstoff,  $R^b$  = Propenyl) sind als antibakteriell wirksam beschrieben, während Moiramid C ( $R^a$  = Hydroxy,  $R^b$  = Propenyl) unwirksam ist. (A. Fredenhagen, S. Y. Tamura, P. T. M. Kenny, H. Komura, Y. Naya, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 4409-4411; J. Needham, M. T. Kelly, M. Ishige, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 2058-2063; M. P. Singh, M. J. Mroczenski-Wildey, D. A. Steinberg, R. J. Andersen, W. M. Maiese, M. Greenstein, *J. Antibiot.*, 1997, 50(3), 270-273). Die Isolierung und antibakterielle Wirksamkeit von Andrimid ist auch in EP-A-250 115 beschrieben. JP 01301657 beschreibt die Verwendung von Andrimid und einiger amidischer Derivate als agrochemische Antibiotika.

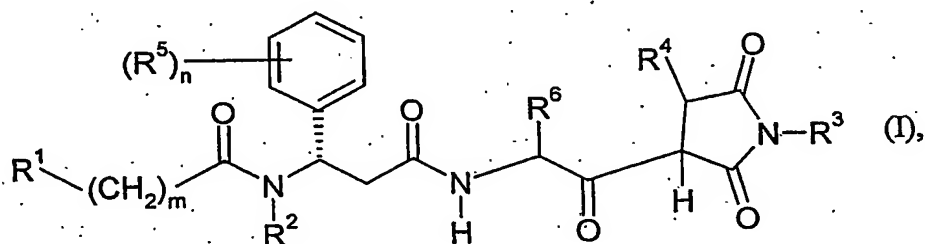
Die Synthese von Andrimid wird in A. V. Rama Rao, A. K. Singh, Ch. V. N. S. Varaprasad, *Tetrahedron Letters*, 1991, 32, 4393-4396 beschrieben, diejenige von Moiramid B und Andrimid in S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, 2635-2643.



5 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

10

15



**R<sup>1</sup>** Heteroaryl bedeutet,

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl.

**R<sup>2</sup>** Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl bedeutet,

$R^4$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl bedeutet,

5

$R^5$  Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

10

oder

15

zwei Substituenten  $R^5$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Cycloalkyl oder Heterocyclyl bilden, wobei dieses Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

$R^6$  Alkyl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl bedeutet,

20

wobei  $R^6$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{6-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{6-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

$n$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

25

wobei bei  $n$  gleich 2 oder 3 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

und

30

$m$  eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft daher die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

10 Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, 20 Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und 25 Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin. 30

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

10

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

15

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

25

Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propyl-

30

aminocarbonyl, *N*-*t*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino-carbonyl und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

5 Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, *n*-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, *tert*-Butoxycarbonyl, *n*-Pentoxycarbonyl und *n*-Hexoxycarbonyl.

10 Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl sind genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

15 Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Aryl sind genannt Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

20 Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyll, Isochinolinyll.

25 Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

30

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

$R^1$  5-, 6-, 9- oder 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^4$  Methyl bedeutet,

$R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

oder



zwei Substituenten  $R^5$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Cycloalkyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

5  $R^6$  Alkyl oder Cycloalkyl bedeutet,

wobei  $R^6$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{6-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{6-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkoxy, Alkyl und Trifluormethyl,

10  $n$  eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei  $n$  gleich 2 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

15 und

$m$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet.

20 In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

25  $R^1$  Pyridyl, Imidazolyl, Thienyl, Furyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl bedeutet,

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl und Alkoxy,

30

$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^4$  Methyl bedeutet,

5

$R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Methoxycarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

oder

10

zwei Substituenten  $R^5$  zusammen mit dem Phenylring, an den sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan bilden,

$R^6$   $C_3$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl bedeutet,

15

$n$  eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei  $n$  gleich 2 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

20

und

$m$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet.

25

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

$R^1$  Pyridyl, Thienyl, Furyl, Chinolinyll oder Isochinolinyll bedeutet,

30

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl und  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,

5  $R^2$  Wasserstoff bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff bedeutet,

10  $R^4$  Methyl bedeutet,

$R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

15  $R^6$  Isopropyl, tert-Butyl, Isopentyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

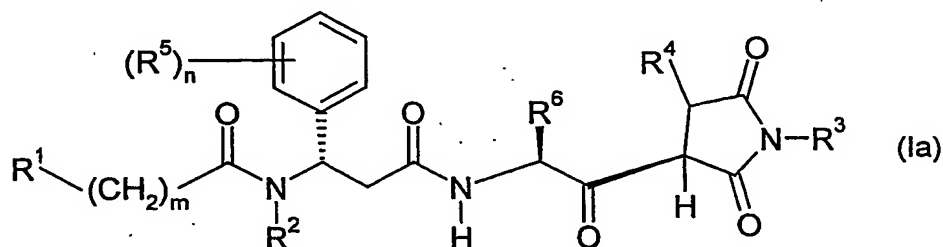
$n$  eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei  $n$  gleich 2 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

20 und

$m$  eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet.

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welche die allgemeine Formel (Ia) aufweisen:



worin  $R^1$  bis  $R^6$ , m und n wie oben definiert sind.

5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

$R^1$  Pyridyl, Thienyl, Furyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl bedeutet,

10 wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl und Methoxy.

15 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin  $R^2$  Wasserstoff bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin  $R^3$  Wasserstoff bedeutet.

20 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin  $R^4$  Methyl bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin  $R^5$  Wasserstoff bedeutet.

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin n gleich 1 und  $R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet, wobei  $R^5$  in der meta- oder para-Position des Ringes vorliegt.

30 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin  $R^6$   $C_3$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl bedeutet,

insbesondere Isopropyl, Isobutyl, 1-Methylpropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ganz besonders Isopropyl.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch folgende Verbindungen:

6-Fluor-N-((1S)-3-(((1S)-2-methyl-1-(((3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl)-carbonyl)propyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl)-2-pyridincarboxamid

10 N-((1S)-3-(((1S)-2-Methyl-1-(((3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl)-carbonyl)propyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl)-3-chinolincarboxamid

15 N-((1S)-3-(((1S)-2-Methyl-1-(((3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl)-4-phenyl-2-pyridincarboxamid

N-[(1S)-3-((1S)-1-Cyclohexyl-2-[(3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-6-fluor-2-pyridincarboxamid

20 N-[(1S)-3-((1-Cyclopentyl-2-[(3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-2-pyridincarboxamid

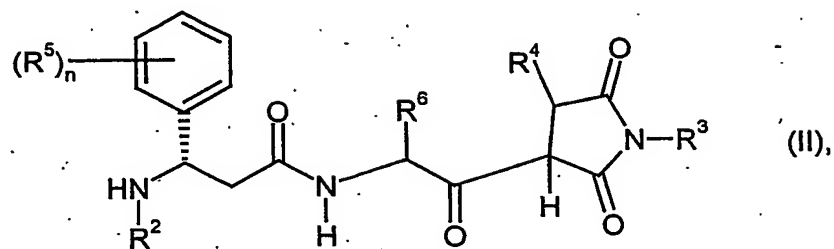
(3S)-N-((1S)-2-Methyl-1-(((3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl)-carbonyl)propyl)-3-phenyl-3-[(2-thienylacetyl)amino]propanamid

25

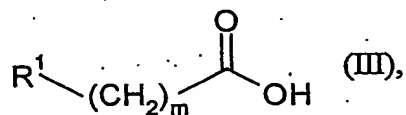
Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass

[A] Verbindungen der Formel (II)

30



worin  $R^2$  bis  $R^6$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Verbindungen der Formel (III)

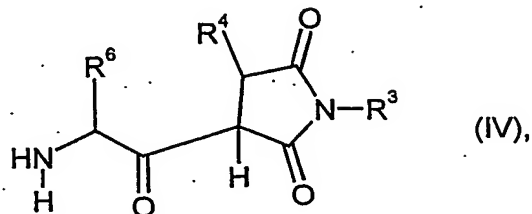


worin  $R^1$  und  $m$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,  
wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden,

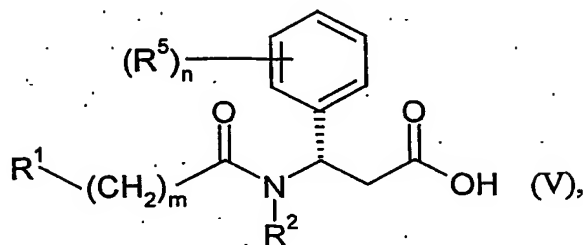
oder

[B]

Verbindungen der Formel (IV)



worin  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,  
mit Verbindungen der Formel (V)



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $m$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,  
wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

5

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form in den obengenannten Verfahren sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B.  $\text{N,N}'$ -Diethyl-,  $\text{N,N}'$ -Dipropyl-,  $\text{N,N}'$ -Diisopropyl-,  $\text{N,N}'$ -Dicyclohexylcarbodiimid,  $\text{N}$ -(3-Dimethylaminoisopropyl)- $\text{N}'$ -ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)),  $\text{N}$ -Cyclohexylcarbodiimid- $\text{N}'$ -propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Iso-

10 butylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)- $\text{N,N,N,N}'$ -tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Aza-

15 benzotriazol-1-yl)- $\text{N,N,N,N}'$ -tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen geeignet.

20

25

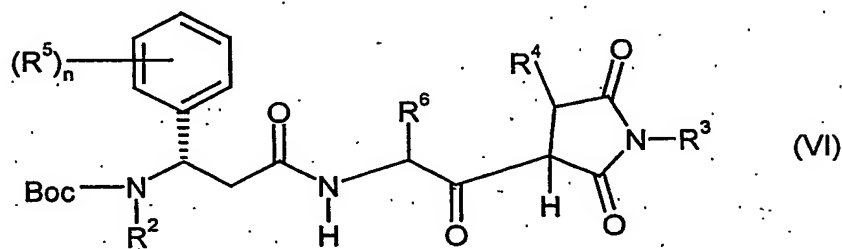
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin,  $\text{N}$ -Methylmorpholin,  $\text{N}$ -Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Bevorzugt ist die Verwendung von HATU mit Diisopropylethylamin und von EDC mit HOBT und Triethylamin.

- 5 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso  
 10 ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan oder eine Mischung von Dichlormethan und Dimethylformamid.

#### Verfahren [A]

- 15 Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (VI)



- 20 worin R<sup>2</sup> bis R<sup>6</sup> und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

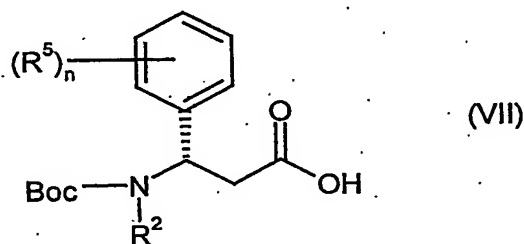
- mit Säure, insbesondere mit Salzsäure oder Trifluoressigsäure versetzt werden. Die Verbindungen der Formel (II) fallen dabei in Form der entsprechenden Salze an, z.B. in Form ihrer Hydrochloride und können in dieser Form weiter eingesetzt werden  
 25 oder durch chromatographische Reinigung in ihre salzfreie Form überführt werden.



Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid  
5 oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Salzsäure in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden,  
10 indem Verbindungen der Formel (IV)

mit Verbindungen der Formel (VII)



15

worin  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

20 Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B.  $\text{N},\text{N}'$ -Diethyl-,  $\text{N},\text{N}'$ -Dipropyl-,  $\text{N},\text{N}'$ -Diisopropyl-,  $\text{N},\text{N}'$ -Dicyclohexylcarbodiimid,  $\text{N}$ -(3-Dimethylaminoisopropyl)- $\text{N}'$ -ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)),  $\text{N}$ -Cyclohexylcarbodiimid- $\text{N}'$ -propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat,  
25 oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin,

oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen geeignet.

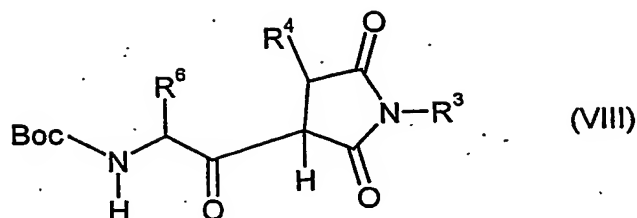
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Bevorzugt ist die Verwendung von HATU mit Diisopropylethylamin und von EDC mit HOBt und Triethylamin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan oder eine Mischung von Dichlormethan und Dimethylformamid.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind literaturbekannt oder neu und können hergestellt werden, indem Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



worin  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5 mit Säure, insbesondere mit Salzsäure oder Trifluoressigsäure versetzt werden.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, 10 Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Salzsäure in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

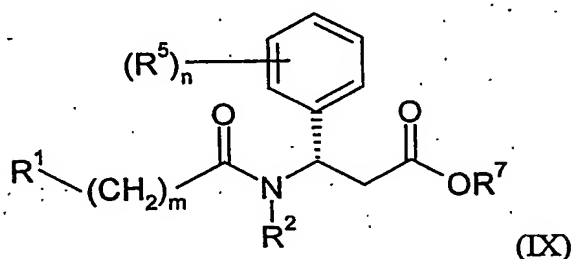
15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Vorschriften hergestellt werden. (Bzgl. der Darstellung von aromatischen beta-Aminosäuren s. z. B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; S. G. Davies et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 1153-1155; V. A. Soloshonok et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 1601-1610; bzgl. der Umsetzung zu den tert-Butoxycarbonyl-geschützten Verbindungen s. 20 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edt. 1999, J. Wiley & Sons, Inc.).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind bekannt oder können nach 25 literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. (Vgl. z.B. S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635-2643; A. V. Rama Rao, A. K. Singh, Ch. V. N. S. Varaprasad, *Tetrahedron Letters*, 1991, 32, 4393-4396).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. E5, Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivate, Thieme Verlag, Stuttgart, 1985).

### Verfahren [B]

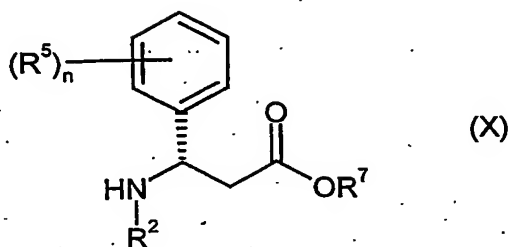
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind literaturbekannt oder neu und können hergestellt werden, indem Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $m$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und  $R^7$  für einen Alkylrest steht, verseift werden.

Die Verseifung kann nach Standardverfahren durchgeführt werden, z.B. bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser mit 40 %iger Natronlauge oder mit 10 %iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung in einem Gemisch aus Dioxan und Wasser.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind literaturbekannt oder neu und können hergestellt werden, indem Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



worin  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III), wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form in den obengenannten Verfahren sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B.  $N,N'$ -Diethyl-,  $N,N'$ -Dipropyl-,  
 10  $N,N'$ -Diisopropyl-,  $N,N'$ -Dicyclohexylcarbodiimid,  $N$ -(3-Dimethylaminoisopropyl)- $N'$ -ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)),  $N$ -Cyclohexylcarbodiimid- $N'$ -propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-  
 15 5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-  
 20 1-yl)- $N,N,N',N'$ -tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Aza-benzotriazol-1-yl)- $N,N,N',N'$ -tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen geeignet.

25

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin,

N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

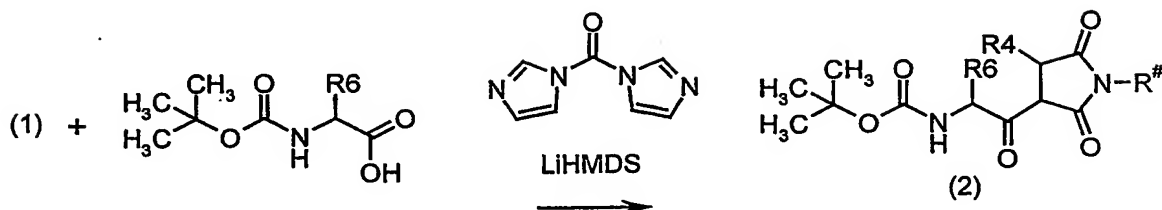
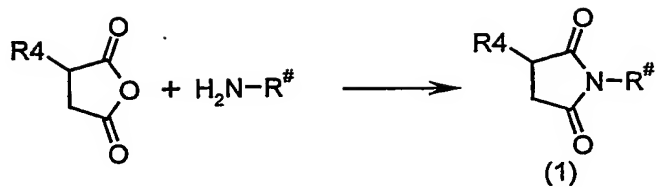
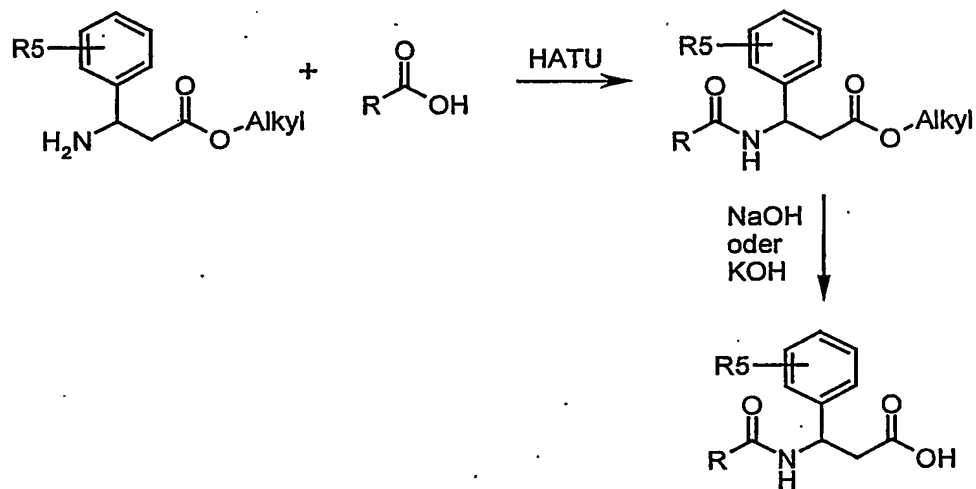
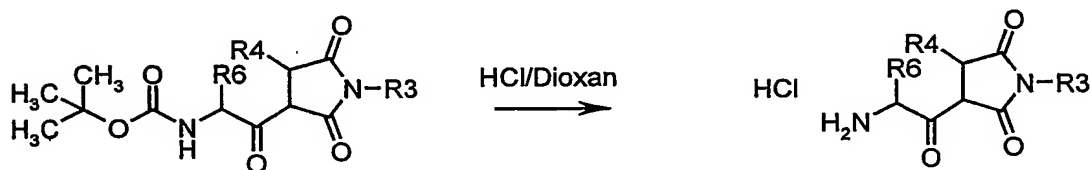
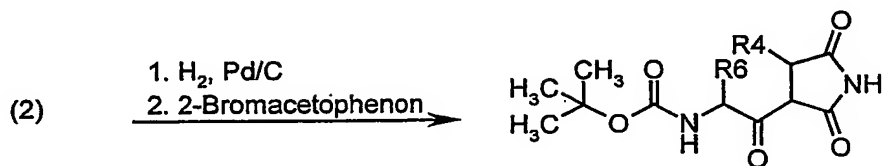
Bevorzugt ist die Verwendung von HATU mit Diisopropylethylamin und von EDC mit HOBt und Triethylamin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan oder eine Mischung von Dichlormethan und Dimethylformamid.

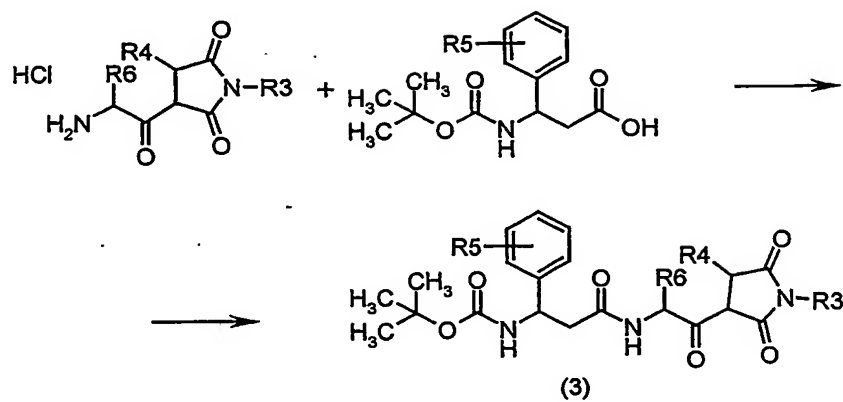
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) sind literaturbekannt oder neu und können analog literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (Bzgl. der Darstellung von aromatischen beta-Aminosäuren und ihrer Umwandlung in die entsprechenden Alkylester s. z.B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; S. G. Davies et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 1153-1155; V. A. Soloshonok et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 1601-1610; S. J. Faulconbridge et al., *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 2679-2682).

Die Synthese kann auch an einem polymeren Träger erfolgen. In diesem Fall bedeutet  $R^2$  in der Synthesesequenz ein Polymer (Resin), bevorzugt ist die Verwendung von 4-(4-Formyl-3-methoxyphenoxy)butyryl-Aminomethyl-Polystyrol oder eines anderen Harzes, bei dem an ein polymeres Rückgrat wie z.B. Polystyrol oder Block-Copolymere von Polystyrol mit Ethylenglycol über eine Linkergruppe wie z.B. 3-Methoxyphenoxyethyl, 3,5-Dimethoxyphenoxyethoxymethyl oder 3-Methoxyphenoxybutyrylaminomethyl ein Formylrest oder ein anderer Rest gebunden ist, der die Anbindung von Aminen an den polymeren Träger ermöglicht.

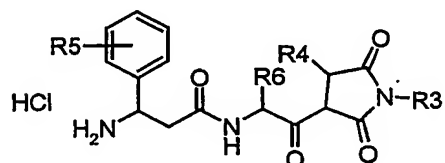
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgende Syntheschemata verdeutlicht werden.

Ausgangsverbindungen:wenn R<sup>#</sup> = OBn:

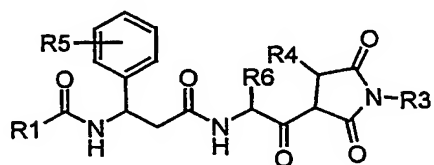
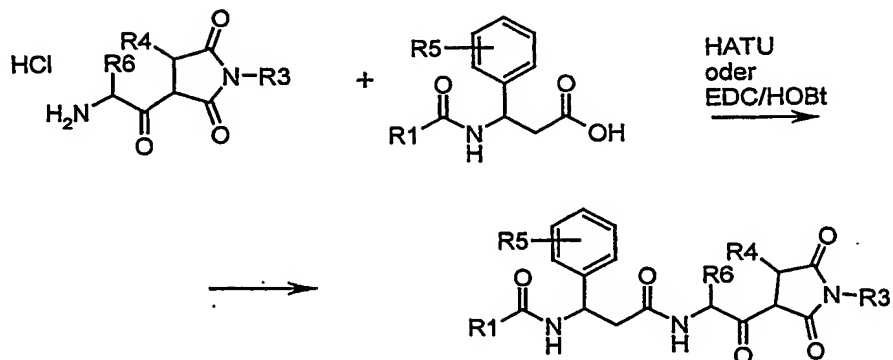


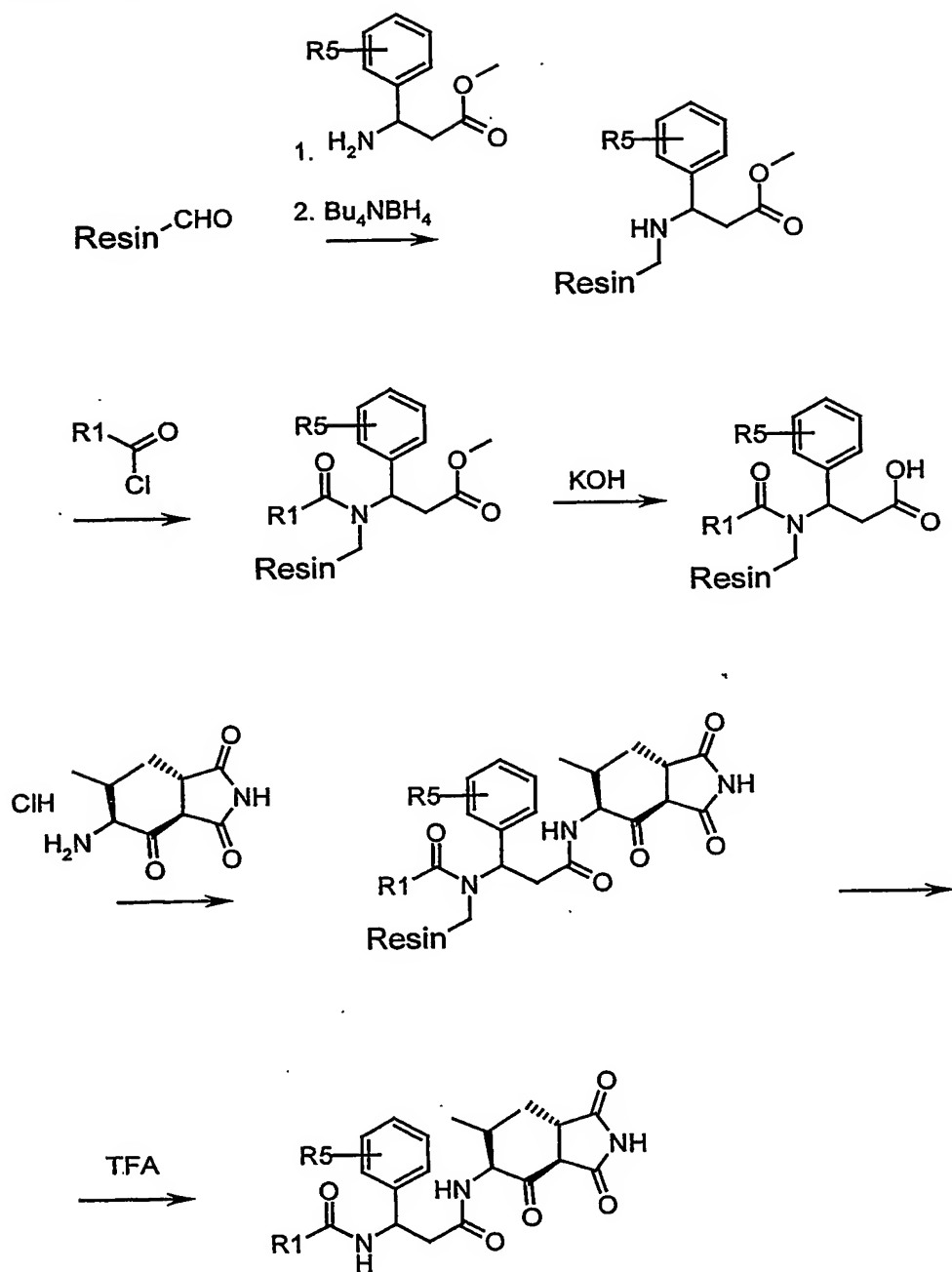
**Herstellungsbeispiele:****Methode A**

HCl/Dioxan



R<sup>1</sup>COOH  
HATU  
oder  
EDC/HOBt

**Methode B**

**Festphasensynthese:**

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere bakterieller Erkrankungen, sowie Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und Hilfsstoffe und auch die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Zubereitungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*), Enterokokken (*E. faecalis*, *E. faecius*) und Streptokokken (*Strept. agalactiae*, *Strept. pneumoniae*); gram-negative Kokken (*Neisseria gonorrhoeae*) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z.B. *Escherichia coli*, *Hämophilus influenzae*, *Citrobacter* (*Citrob. freundii*, *Citrob. divernis*), *Salmonella* und *Shigella*; ferner Klebsiellen (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytocy*), *Enterobacter* (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Providencia*, *Yersinia*, sowie die Gattung *Acinetobacter*. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum strikt anaerobe Bakterien wie z.B. *Bacteroides fragilis*, Vertreter der Gattung *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* sowie die Gattung *Clostridium*; ferner Mykoplasmen (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) sowie Mykobakterien, z.B. *Mycobacterium tuberculosis*.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder

Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

5 Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

10 Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;

15 Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;

Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

20 Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mykoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Luftwegserkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

25 Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix, Corynebakterien, Borellia, Treponema, Nocardia, Rickettsie, Yersinia, erweitert.

30 Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal,

sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen  
5 verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder  
modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene  
sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene  
10 Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emul-  
sionen, Suspensionen und Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes  
geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder  
15 unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan,  
oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Appli-  
kationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen,  
Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

20 Bevorzugt ist die parenterale, insbesondere die intravenöse Applikation.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a.  
Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual  
oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und  
25 Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttel-  
mixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder  
Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikations-  
30 formen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer,  
pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikro-

5 kristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

20 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**A. Beispiele****Abkürzungen:**

Boc	tert.-Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
eq.	Äquivalent
ES	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
h	<b><u>Stunde</u></b>
HOBt	<b><u>1-Hydroxybenzotriazol</u></b>
HPLC	<b><u>Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie</u></b>
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMR	Kernresonanzspektroskopie
<b><u>PS-DIEA</u></b>	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin-Polystyrol (-Harz)
<b><u>R<sub>f</sub></u></b>	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

**HPLC und LC-MS Methoden:**

5     **Methode 1:** Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>,  
Eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min  
10%A → 6.5 min 10%A

10     **Methode 2:** Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>,  
Eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 90%A → 4.5 min  
10%A → 6.5 min 10%A

15     **Methode 3:** Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>,  
Eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min  
10%A → 6.5 min 10%A

20     **Methode 4:** Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6  
mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/ 1 Wasser, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: 0.0 min  
90%A → 4.0 min 10%A → 9 min 10%A

25     **Methode 5:** Instrument Micromass Quattro LCZ  
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5  
mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1%  
Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A

30     **Methode 6:** Instrument Micromass Platform LCZ  
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5  
mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1%  
Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A



**Methode 7:** Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5  $\text{mlmin}^{-1}$ , Eluent A =  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A  $\rightarrow$  1 min 5% A  $\rightarrow$  5 min 90% A  $\rightarrow$  6 min 90% A

5

**Methode 8:** Säule: Symmetry C18 2.1 mm x 150 mm, 5  $\mu\text{m}$ , Säulenofen: 70°C, Fluss = 0.9  $\text{mlmin}^{-1}$ , Eluent: A =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , B = 0.3 g 30%ige HCl/ 1 Wasser, Gradient: 0.0 min 2% A  $\rightarrow$  2.5 min 95% A  $\rightarrow$  5 min 95% A

10

**Methode 9:** Säule: Symmetry C18 3.9 mm x 150 mm, Säulenofen: 40°C, Fluss = 1.5  $\text{mlmin}^{-1}$ , Eluent: A = Wasser + 0.05%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Gradient: 0.0 min 10% B  $\rightarrow$  0.6 min 10% B  $\rightarrow$  3.8 min 100% B  $\rightarrow$  5.0 min 100% B.

15

**Methode 10:** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B  $\rightarrow$  5.0 min 10% B  $\rightarrow$  6.0 min 10% B; Temperatur: 50°C, Fluss: 1.0 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

20

**Methode 11:** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10%B  $\rightarrow$  3.5 min 90%B  $\rightarrow$  5.5 min 90% B; Ofen: 50 °C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

25

**Methode 12:** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B  $\rightarrow$  4.5 min 10% B  $\rightarrow$  5.5 min 10% B; Temperatur: 50°C, Fluss: 1.0 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

30

**Methode 13:** Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 40°C, Fluss: 0.5 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

5

**Methode 14:** Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 40°C, Fluss: 0.5 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

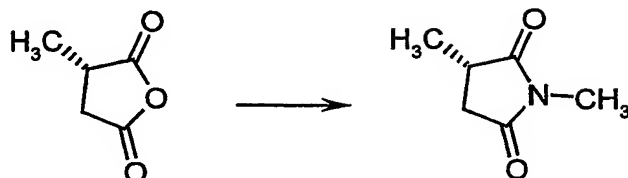
10

**Methode 15:** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B → 4.0 min 90% B → 6.0 min 90% B; Temperatur: 50°C, Fluss: 0.0 min 0.5 ml/min → 4.0 min 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

15

Ausgangsverbindungen:Beispiel 1A

5 (3S)-1,3-Dimethyl-2,5-pyrrolidindion



600 mg (5.26 mmol) (3S)-3-Methyldihydro-2,5-furandion (Darstellung: S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635 – 2643) werden zusammen mit 559 mg (0.77 ml, 5.52 mmol) Triethylamin in 5 ml Dichlormethan bei 0°C vorgelegt und mit 373 mg (5.52 mmol) Methylamin Hydrochlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann portionsweise mit 938 mg (5.78 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Es wird 1.5 h bei Raumtemperatur und 30 min bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5%iger Salzsäure und Wasser gewaschen, die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und das Produkt wird am Hochvakuum getrocknet. Es werden 605 mg des Produktes erhalten (88 % der Theorie).

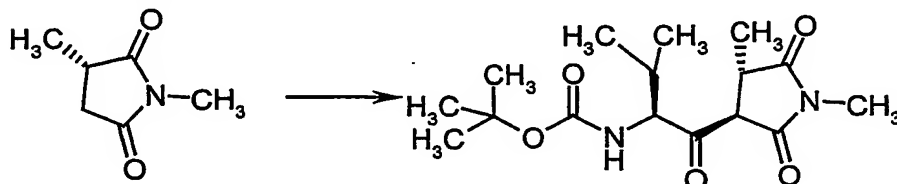
MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 128 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 6): R<sub>t</sub> = 0.81 min.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.10 (dd, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 2.90-2.82 (m, 1 H), 2.32 (dd, 1 H), 1.35 (d, 3 H).

**Beispiel 2A**

(3*R*,4*S*)-3-[(2*S*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-3-methylbutanoyl]-1,4-dimethyl-2,5-pyrrolidindion



5

684 mg (3.15 mmol) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-valin und 561 mg (3.46 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol werden in 4 ml Tetrahydrofuran 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Gemisch werden dann 400 mg (3.15 mmol) (3*S*)-1,3-Dimethyl-2,5-pyrrolidindion gegeben und die gesamte Mischung wird innerhalb von 30 min zu 6.3 ml einer auf  $-65^{\circ}\text{C}$  gekühlten 1 molaren Lösung von Lithium-hexamethyldisilazid in THF getropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 15 min bei  $-65^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor 6 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben werden. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether verdünnt und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch RP-HPLC (Eluent: Wasser-Acetonitril, Gradient) gereinigt. Es werden 223 mg (22 % der Theorie) des gewünschten Produkts erhalten.

10

15

MS (ES<sup>-</sup>):  $m/z$  (%) = 325 (M-H)<sup>-</sup> (35).

20

HPLC (Methode 5):  $R_t$  = 3.99 min.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.70 (br. d, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 3.78 (d, 1 H), 3.47-3.30 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.50-2.32 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.32 (d, 3 H), 1.02 (d, 3 H), 0.80 (d, 3 H).

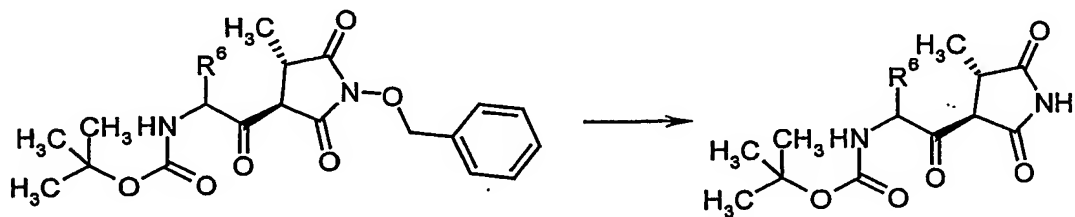
25

Analog lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden N-*tert*-Butoxycarbonyl-geschützten Aminosäuren mit (3*S*)-1-(Benzyloxy)-3-methyl-2,5-pyrrolidindion (Darstellung: S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635 – 2643) folgende Derivate darstellen:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
3A		432.52	MS (ES-), m/z (%): 431 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 6): R <sub>t</sub> = 4.87 min
4A		432.51	MS (ES-), m/z (%): 431 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 10): R <sub>t</sub> = 4.10 min
5A		458.55	MS (ES-), m/z (%): 457 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 12): R <sub>t</sub> = 4.12 min
6A		444.53	MS (ES-), m/z (%): 443 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 12): R <sub>t</sub> = 3.97 min

### Allgemeine Vorschrift A: Reduktive Entschützung von 1-Benzoyloxy-2,5-pyrrolidindionen

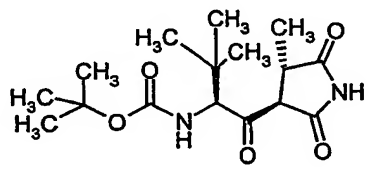
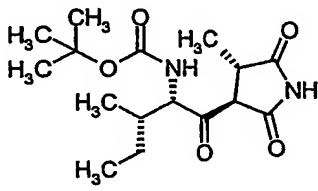
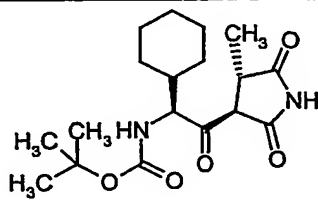
5

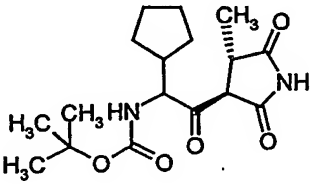


Die Entschützung erfolgt analog zu S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 17, 2635 – 2643.

Das 1-Benzoyloxy-2,5-pyrrolidindion (1 eq) wird in Methanol gelöst (ca. 0.02 mol/l), mit einer katalytischen Menge Palladium-Kohle (10%) versetzt und 1 h unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch filtriert und eingengt. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst (ca. 0.05 mol/l) und zu einer Lösung von 2-Bromacetophenon (1 eq) in Acetonitril (ca. 0.03 mol/l) bei Raumtemperatur getropft. Danach werden über einen Zeitraum von 2 h 1.5 eq Triethylamin in Acetonitril (ca. 0.35 mol/l) zu der Reaktionsmischung getropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, eingengt und das Rohprodukt wird mittels RP-HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser + 0.3 ml 37%ige Salzsäure/l, Gradient) gereinigt.

Nach der Allgemeinen Vorschrift A können folgende Verbindungen erhalten werden:

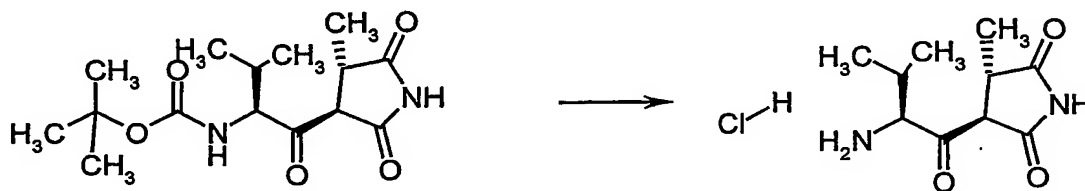
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
7A		326.40	MS (ES+), m/z (%): 327 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.87 min
8A		326.40	MS (ES+), m/z (%): 349 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 12): R <sub>t</sub> = 2.97 min
9A		352.43	MS (ES-), m/z (%): 351 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 12): R <sub>t</sub> = 3.23 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
10A		338.40	MS (ES-), m/z (%): 337 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 13): R <sub>t</sub> = 4.16 min

**Beispiel 11A**

(3R,4S)-3-[(2S)-2-Amino-3-methylbutanoyl]-4-methyl-2,5-pyrrolidindion  
Hydrochlorid

5



Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 4.40 g (14.09 mmol) (3R,4S)-3-[(2S)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-3-methylbutanoyl]-4-methyl-2,5-pyrrolidindion  
(Darstellung: S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 17, 2635 – 2643) in Dioxan werden 35 ml 4N Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan getropft. Nach Ende der Zugabe wird die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt, bevor die Mischung im Vakuum eingedunstet wird. Das Rohprodukt kann direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Gegebenenfalls wird der Rückstand mit Diethylether behandelt und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet.

10

15

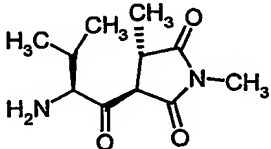
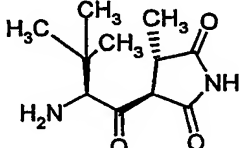
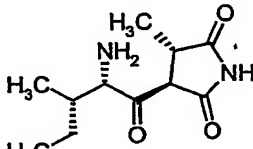
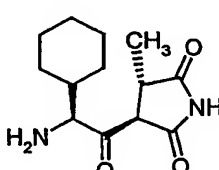
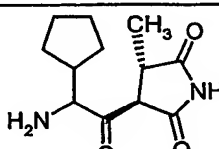
Ausbeute: 2.99 g (86 % der Theorie).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 213 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 4): R<sub>t</sub> = 0.41 min.

20

Analog können aus den entsprechenden *tert.*-Butoxycarbonylamino-Derivaten durch Behandlung mit Salzsäure in Dioxan folgende Amine in Form ihrer Hydrochloride dargestellt und direkt weiter umgesetzt werden:

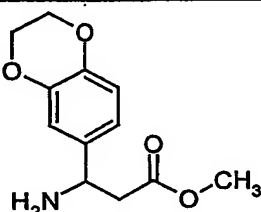
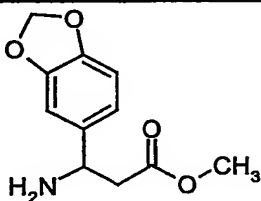
Bei- spiel	Struktur	MW	MS
12A		226.28	MS (ES+), m/z (%): 227 (M+H) <sup>+</sup> (80)
13A		226.28	MS (ES+), m/z (%): 227 (M+H) <sup>+</sup> (100)
14A		226.28	
15A		252.32	
16A		238.29	

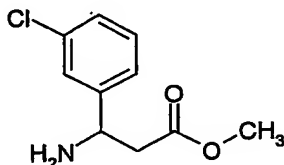


**Allgemeine Vorschrift B: Darstellung der beta-Aminosäuremethylester**

Die beta-Aminosäure [Synthese nach literaturbekannten Vorschriften (z. B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; L. Lázár, T. Martinek, G. Bernáth, F. Fülöp, *Synth. Comm.*, 1998, 28, 219-224)] wird in Methanol vorgelegt (ca. 0.5 bis 1.0 mol/l) und bei 0°C tropfenweise mit 1.2 eq Thionylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und mit Diethylether wird das Produkt ausgefällt. Der Feststoff wird abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Nach der Allgemeinen Vorschrift B können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS
17A		237.25	MS (ES+), m/z (%): 238 (M+H) <sup>+</sup>
18A		223.23	MS (ES+), m/z (%): 224 (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 19A****3-Amino-3-(3-chlorphenyl)propionsäuremethylester**

5

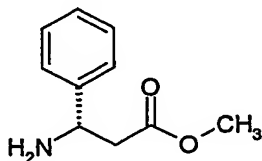
Methanol (110 ml) wird auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam mit Thionylchlorid (12.0 g, 101.2 mmol) versetzt. 3-Amino-3-(3-chlorphenyl)propionsäure (10.1 g, 50.6 mmol) wird zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum stark eingeeengt und zwischen Ethylacetat (100 ml) und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 ml) verteilt. Dabei liegt der pH-Wert der wässrigen Phase oberhalb von pH 7. Die wässrige Phase wird erneut zweimal mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatphasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft.

10

Ausbeute: 9.7 g (87 %).

15

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37$  (s, 1 H), 7.30-7.20 (m, 3 H), 4.40 (t, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.67-2.60 (m, 2 H).

**Beispiel 20A****(S)-3-Amino-3-phenylpropionsäuremethylester**

20

2.3 g (11.65 mmol) (S)-3-Amino-3-phenylpropionsäure werden in 100 ml Methanol vorgelegt und mit einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure (0.02 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h lang zum Rückfluss erhitzt und an-

25

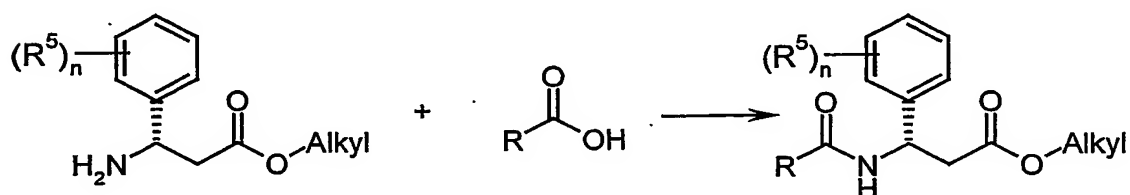
schließlich eingengt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Ausbeute: 2.7 g (65 %).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 8.50 (s, 2 H), 7.52-7.37 (m, 5 H), 4.61 (t, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.13 (dd, 1 H), 2.98 (dd, 1 H).

MS (ES+):  $m/z$  (%) = 180 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100).

**Allgemeine Vorschrift C: Umsetzung von 3-Amino-3-phenyl-propionsäure-alkylestern mit Carbonsäuren**



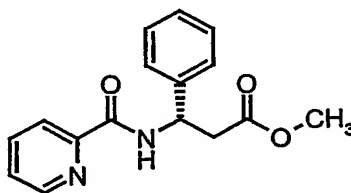
Die Carbonsäure (1.3 – 1.5 eq) wird in Dichlormethan (ca. 0.1 mol/l) bei 0°C vorgelegt und mit 1.3 – 1.5 eq HATU versetzt. Zu dieser Mischung werden zunächst eine Lösung des 3-Amino-3-phenyl-propionsäure-alkylesters (1 eq.) in einem 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 0.1 mol/l) und anschließend über einen Zeitraum von 1h eine Lösung von Diisopropylethylamin (3.5 eq) in einem 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 1 mol/l) zugetropft. Es wird 30 min bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingengt und mittels RP-HPLC (Eluent: Wasser-Acetonitril, Gradient) gereinigt.

15

20

**Beispiel 21A**

(3*S*)-3-Phenyl-3-[(2-pyridinylcarbonyl)amino]propionsäuremethylester



5

Synthese nach Allgemeiner Vorschrift C.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 9.37 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.05-7.95 (m, 2 H), 7.66-7.57 (m, 1 H), 7.48-7.19 (m, 5 H), 5.49 (br. q, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.19 (dd, 1 H), 2.96 (dd, 1 H).

10

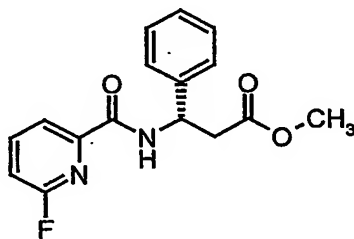
MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 285 (M+H)<sup>+</sup> (35).

HPLC (Methode 5): R<sub>t</sub> = 3.63 min.

**Beispiel 22A**

(3*S*)-3-{[(6-Fluor-2-pyridinyl)carbonyl]amino}-3-phenylpropionsäuremethylester

15



Synthese nach Allgemeiner Vorschrift C.

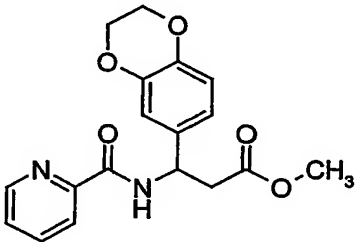
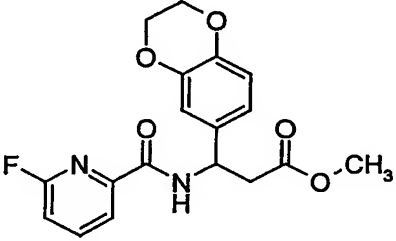
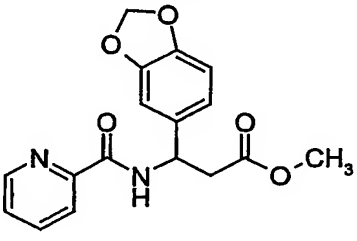
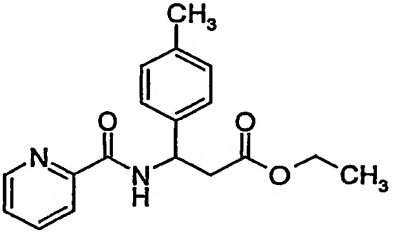
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 9.23 (d, 1 H), 8.21-8.15 (m, 1 H), 7.96-7.92 (m, 1 H), 7.45-7.20 (m, 6 H), 5.46 (q, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.18 (dd, 1 H), 2.96 (dd, 1 H).

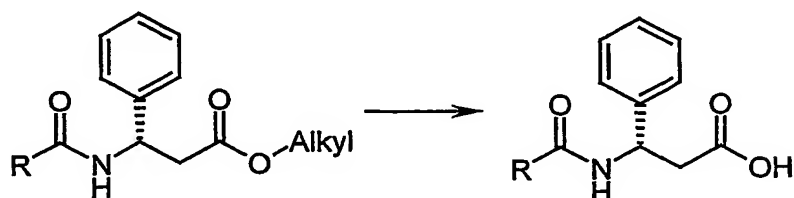
20

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 325 (M+Na)<sup>+</sup> (60).

HPLC (Methode 14): R<sub>t</sub> = 4.35 min.

Nach der Allgemeinen Vorschrift C können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS
23A		342.35	MS (ES+), m/z (%): 343 (M+H) <sup>+</sup>
24A		360.34	MS (ES+), m/z (%): 361 (M+H) <sup>+</sup>
25A		328.32	MS (ES+), m/z (%): 329 (M+H) <sup>+</sup>
26A		312.37	MS (ES+), m/z (%): 313 (M+H) <sup>+</sup>

Allgemeine Vorschrift D: Verseifung der Propionsäurealkylester

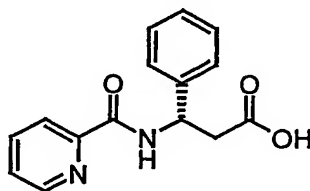
- 5 Der Propionsäurealkylester wird in einem 3:1 Gemisch aus Ethanol und Wasser vorgelegt (ca. 0.1 – 0.15 mol/l) und mit 5 eq 40%iger Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert (ca. pH 3) und eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die
- 10 organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Alternativ kann auch folgende Methode Verwendung finden:

- 15 Der Propionsäurealkylester wird in einem 1:1 Gemisch aus Dioxan und Wasser vorgelegt (ca. 0.1 – 0.15 mol/l) und mit 3 eq einer Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol (100 mg/ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wird dreimal mit einem
- 20 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

**Beispiel 27A**

(3*S*)-3-Phenyl-3-[(2-pyridinylcarbonyl)amino]propionsäure



5      Synthese nach Allgemeiner Vorschrift D.

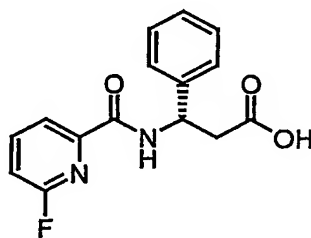
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 12.22 (s, 1 H), 9.30 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.05-7.95 (m, 2 H), 7.66-7.58 (m, 1 H), 7.46-7.19 (m, 5 H), 5.45 (q, 1 H), 3.04 (dd, 1 H), 2.87 (dd, 1 H).

MS (ES $^-$ ):  $m/z$  (%) = 269 (M-H) $^-$  (100).

10      HPLC (Methode 5):  $R_t$  = 3.12 min.

**Beispiel 28A**

(3*S*)-3-[[6-Fluor-2-pyridinyl]carbonyl]amino}-3-phenylpropionsäure

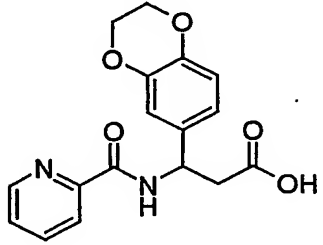
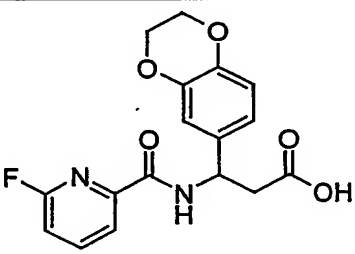
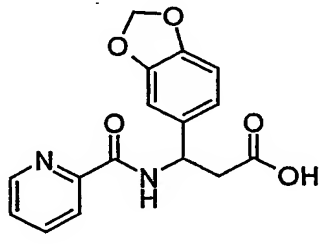
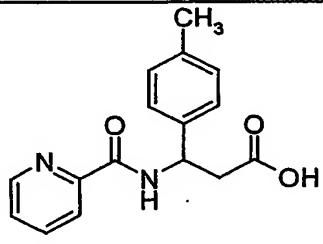


15      Synthese nach Allgemeiner Vorschrift D.

MS (ES $^-$ ):  $m/z$  (%) = 287 (M-H) $^-$  (100).

HPLC (Methode 13):  $R_t$  = 3.61 min.

20      Nach der Allgemeinen Vorschrift D können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
29A		328.32	MS (ES+), m/z (%): 329 (M+H) <sup>+</sup>	
30A		346.31	MS (ES-), m/z (%): 345 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 3.69 min
31A		314.3	MS (ES+), m/z (%): 315 (M+H) <sup>+</sup>	
32A		284.31	MS (ES+), m/z (%): 285 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 3.82 min

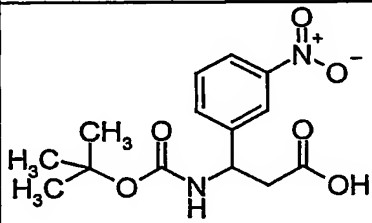
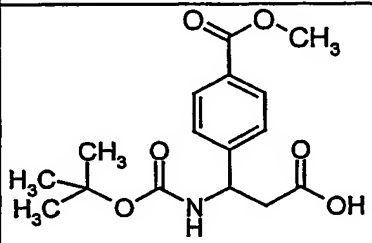
Die so erhaltenen Propionsäurederivate können nach der unten beschriebenen Vorschrift (Umsetzung von 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten) umgesetzt werden.

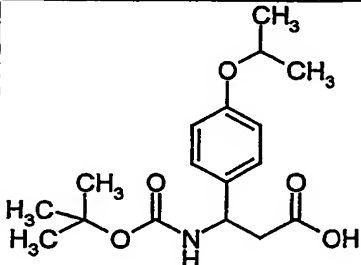


### Allgemeine Vorschrift E: Darstellung von N-tert-butoxycarbonyl-geschützten beta-Aminosäuren

Die beta-Aminosäure (1 eq.) [Synthese nach literaturbekannten Vorschriften (z. B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; L. Lázár, T. Martinek, G. Bernáth, F. Fülöp, *Synth. Comm.*, 1998, 28, 219-224)] wird in Wasser vorgelegt (Konzentration ca. 0.3 – 1 mol/l) und mit Triethylamin (1.5 – 3 eq.) versetzt. Dann wird eine Lösung von 2-(tert-Butoxycarbonyloximino)-phenylacetonitril (1.1 eq.) in Dioxan (0.3 – 1 mol/l) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 5 %iger Zitronensäure angesäuert (ca. pH 2) und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann gegebenenfalls aus Essigsäureethylester/n-Hexan umkristallisiert werden.

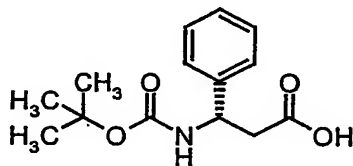
Nach der Allgemeinen Vorschrift E können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
33A		310.3	MS (ES+), m/z (%): 311 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 8): R <sub>t</sub> = 3.87 min
34A		323.34	MS (ES+), m/z (%): 324 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 8): R <sub>t</sub> = 2.39 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
35A		323.39	MS (ES-), m/z (%): 322 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 14): R <sub>t</sub> = 4.35 min

**Beispiel 36A**

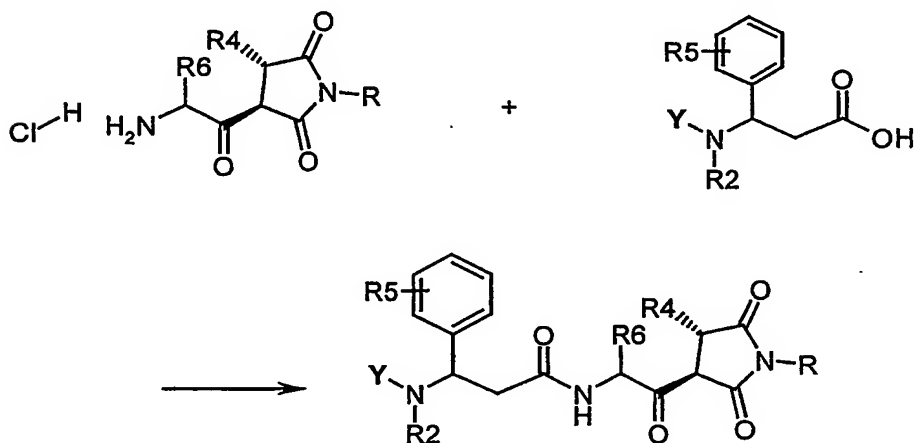
(3S)-3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropionsäure



2.82 g (17 mmol) (S)-3-Amino-3-phenylpropionsäure werden in 60 ml Dioxan aufgeschlemmt und bei 0°C mit 4.1 g (18.8 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat (Boc-Anhydrid) und 43 ml einer 1N Natriumhydroxidlösung in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 30 min bei 0°C und dann 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird mit 1N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt (3.12 g) kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

MS (ES-): m/z (%) = 264 (M-H)<sup>-</sup> (100).HPLC (Methode 14): R<sub>t</sub> = 3.89 min.

**Allgemeine Vorschrift F: Acylierung von 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten**



5

10

15

20

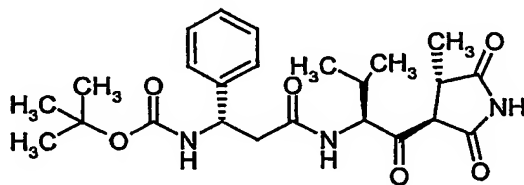
Zu einer Lösung des Carbonsäurederivates (1.2 – 1.5 eq.) in absolutem Dichlormethan oder einer Mischung (5:1 bis 1:1) von absolutem Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) werden bei 0°C zunächst eine äquimolare Menge HATU und dann das 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivat (1 eq., gegebenenfalls als Lösung in N,N-Dimethylformamid oder Dichlormethan/N,N-Dimethylformamid Gemischen) zugegeben. Anschließend wird bei 0°C eine Lösung von 2.5 - 3.5 eq. Diisopropylethylamin in einem 1:1 Gemisch von absolutem Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (0.2 – 1 mol/l) über einen Zeitraum von 1 h zugetropft. Nach Ende der Zugabe wird die Reaktionsmischung weitere 30 min bei 0°C und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, erhalten werden.

Alternativ kann die Umsetzung auch nach folgendem Verfahren erfolgen:

Zu einer Lösung des 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivates (1 eq.) in absolutem Dichlormethan oder einer Mischung (5:1 bis 1:1) von absolutem Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) werden das Carbonsäurederivat (1.1 – 1.5 eq.), Triethylamin (3 eq.), HOBt (3 eq.) und abschließend 1.2 eq. EDC gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt (2 h bis über Nacht), bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester oder Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase wird mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, gereinigt werden.

### Beispiel 37A

((S)-2-{(S)-2-Methyl-1-[1-((3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-methanoyl]-propylcarbamoyl}-1-phenyl-ethyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester



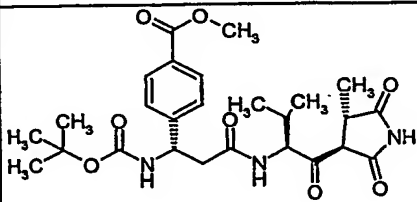
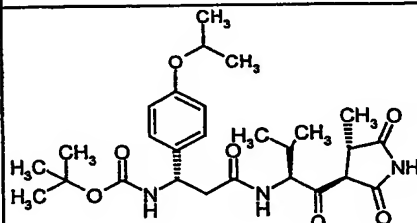
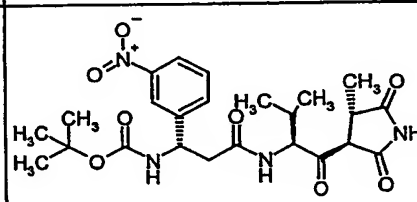
Synthese nach Allgemeiner Vorschrift F.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.45 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.31-7.24 (m, 5 H), 7.20 (br. s, 1 H), 4.88-4.82 (br. s, 1 H), 4.69 (br. s, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 2.95-2.89 (m, 1 H), 2.77-2.69 (m, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.35-2.29 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H), 0.78 (d, 3 H).

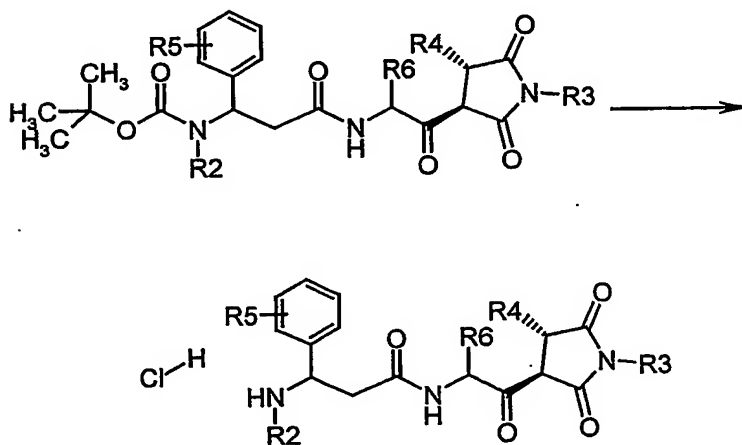
MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 460 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 6):  $R_t$  = 3.90 min.

Nach der Allgemeinen Vorschrift F können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
38A		517.58	MS (ES+), m/z (%): 518 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 8): R <sub>t</sub> = 2.60 min
39A		517.62	MS (ES+), m/z (%): 518 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 14): R <sub>t</sub> = 4.42 min
40A		504.54	MS (ES-), m/z (%): 503 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 6): R <sub>t</sub> = 3.99 min

### Allgemeine Vorschrift G: Deblockierung von Boc-geschützten Derivaten



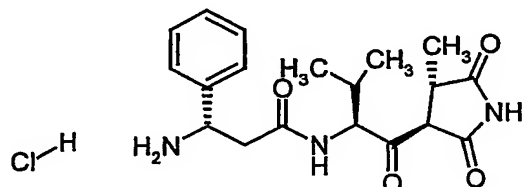
5

Eine auf 0°C gekühlte Mischung von *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) geschütztem Aminorivat in 1,4-Dioxan (ca. 0.5 bis 1.0 mol/l) wird tropfenweise mit 4 - 10 eq. 4N

Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan versetzt. Nach Ende der Zugabe wird die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und ca. 2 bis 3 h gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Diethylether (ca. 1:2) behandelt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält das Produkt als Hydrochlorid.

**Beispiel 41A**

(*S*)-3-Amino-{(*S*)-2-methyl-1-[1-((3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-methanoyl]-propyl}-3-phenylpropionamid Hydrochlorid



Synthese nach Allgemeiner Vorschrift G.

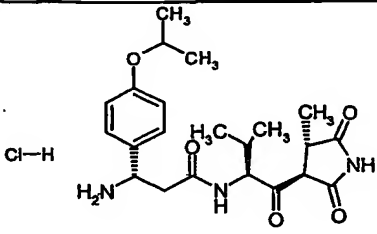
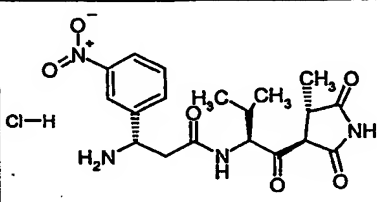
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.49 (br. s, 1 H), 8.5 (br. s, ca. 3 H), 7.54-7.32 (m, 5 H), 4.69-4.55 (m, 2 H), 3.89 (d, 1 H), 3.06-2.80 (m, 3 H), 2.39-2.25 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H), 0.81 (d, 3 H), 0.75 (d, 3 H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 360 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 4): R<sub>t</sub> = 1.44 min.

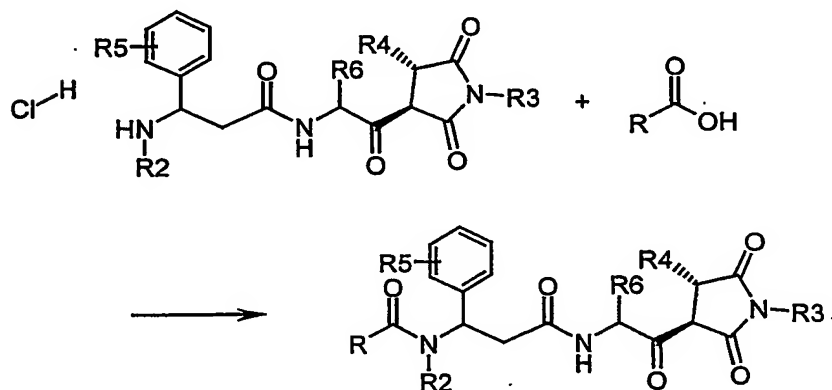
Nach der Allgemeinen Vorschrift G können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
42A		417.46	MS (ES <sup>-</sup> ), m/z (%): 416 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 2.23 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
43A		417.51	MS (ES-), m/z (%): 416 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 2.97 min
44A		404.42		

**Herstellungsbeispiele:**

**Allgemeine Vorschrift H: Acylierung von acylalkylamino substituierten 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten**



- 10 Zu einer Mischung aus Aminhydrochlorid (1.0 eq.), Carbonsäure (1.2 bis 1.3 eq.) und HATU (1.2 – 1.4 eq.) gelöst in absolutem N,N-Dimethylformamid oder in einer 1:1 Mischung aus N,N-Dimethylformamid und Dichlormethan (0.02 – 0.2 mol/l) wird bei 0°C eine 0.2 - 1.0 molare Lösung von Diisopropylethylamin (2.5 bis 3.5 eq.) in

N,N-Dimethylformamid oder einer 1:1 Mischung aus N,N-Dimethylformamid und Dichlormethan über den Zeitraum von 1 h zugetropft. Nach Ende der Zugabe wird die Reaktionsmischung noch 30 min bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Gemisch im Vakuum eingeeengt wird. Das Produkt kann durch  
5 Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, erhalten werden.

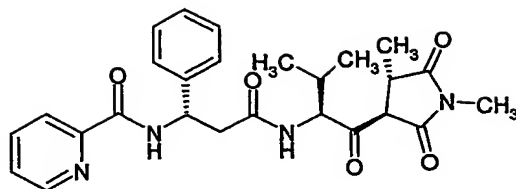
10 Alternativ kann die Umsetzung auch nach folgendem Verfahren erfolgen:  
Zu einer Mischung aus Aminhydrochlorid (1.0 eq.), Carbonsäure (1.2 bis 1.3 eq.), Triethylamin (2.4 – 3 eq.) und HOBt (2.4 – 3 eq.) in absolutem Dichlormethan oder in einer Mischung aus N,N-Dimethylformamid und Dichlormethan (0.02 – 0.2 mol/l) werden abschliessend 1.2 eq. EDC gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei  
15 Raumtemperatur gerührt (2 h – über Nacht), bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester oder Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase wird mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten:  
20 Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, gereinigt werden.

Gemäß den oben beschriebenen Vorschriften zur Acylierung von 3-[2-Amino-  
25 alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten oder von acylalkylamino substituierten 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten können folgende Verbindungen erhalten werden.

### Beispiel 1

30 N-{(1S)-3-[(1S)-1-[(3R,4S)-1,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-methylpropyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-2-pyridincarboxamid





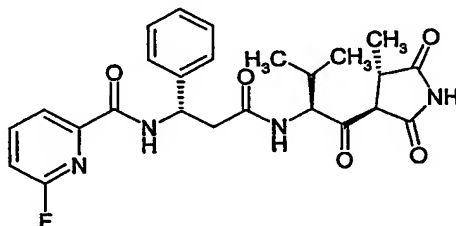
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 9.59 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.98 (d, 2 H), 7.61 (q, 1 H), 7.42-7.16 (m, 5 H), 5.48-5.32 (m, 1 H), 4.76 (dd, 1 H), 3.99 (d, 1 H), 3.20-2.92 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.61 (dd, 1 H), 2.32-2.13 (m, 1 H), 1.13 (d, 3 H), 0.65 (d, 3 H), 0.59 (d, 3 H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 479 (M+H)<sup>+</sup> (80).

HPLC (Methode 5): R<sub>t</sub> = 3.79 min.

## Beispiel 2

6-Fluor-N-{(1*S*)-3-[(1*S*)-2-methyl-1-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-2-pyridincarboxamid



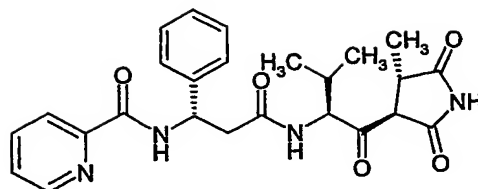
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.31 (s, 1 H), 9.32 (d, 1 H), 8.22-8.10 (m, 2 H), 7.95-7.90 (m, 1 H), 7.45-7.18 (m, 6 H), 5.43-5.33 (m, 1 H), 4.70 (dd, 1 H), 4.02 (d, 1 H), 3.15 (dd, 1 H), 3.01-2.90 (m, 1 H), 2.62 (dd, 1 H), 2.30-2.18 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.62 (d, 3 H), 0.59 (d, 3 H).

MS (ES<sup>-</sup>): m/z (%) = 481 (M-H)<sup>-</sup> (100).

HPLC (Methode 3): R<sub>t</sub> = 4.19 min.

## Beispiel 3

N-{(1*S*)-3-[(1*S*)-2-Methyl-1-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-2-pyridincarboxamid



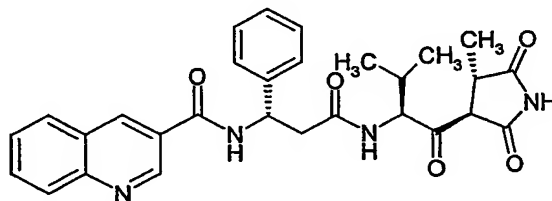
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.32 (s, 1 H), 9.53 (d, 1 H), 8.69-8.65 (m, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.02-7.98 (m, 2 H), 7.63-7.57 (m, 1 H), 7.40-7.18 (m, 5 H), 5.45-5.35 (m, 1 H), 4.67 (dd, 1 H), 4.00 (d, 1 H), 3.12 (dd, 1 H), 2.97 (dd, 1 H), 2.64 (dd, 1 H), 2.29-2.15 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.60 (d, 3 H), 0.56 (d, 3 H).

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 465 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 6):  $R_t$  = 3.65 min.

#### Beispiel 4

N-{(1*S*)-3-[(*(1S)*)-2-Methyl-1-[(*(3R,4S)*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propylamino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-3-chinolincarboxamid



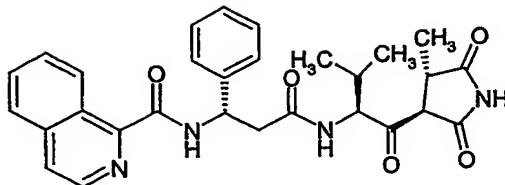
$^1\text{H-NMR}$  (Hauptkonformer) (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.31 (s, 1 H), 9.29-9.12 (m, 2 H), 8.82-8.78 (m, 1 H), 8.15-8.07 (m, 3 H), 7.90-7.82 (m, 1 H), 7.72-7.68 (m, 1 H), 7.50-7.20 (m, 5 H), 5.59-5.48 (m, 1 H), 4.71 (dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.04-2.70 (m, 3 H), 2.31-2.22 (m, 1 H), 1.09 (d, 3 H), 0.79 (d, 3 H), 0.68 (d, 3 H).

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 515 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 6):  $R_t$  = 3.52 min.

#### Beispiel 5

N-{(1*S*)-3-[(*(1S)*)-2-Methyl-1-[(*(3R,4S)*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propylamino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-1-isochinolincarboxamid



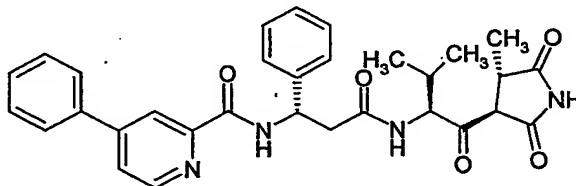
<sup>1</sup>H-NMR (Hauptkonformer) (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.34 (s, 1 H), 9.56 (d, 1 H), 9.00 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 7.80 (t, 1 H), 7.70 (t, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.34 (t, 2 H), 7.23 (t, 1 H), 5.52-5.45 (m, 1 H), 4.69 (dd, 1 H), 4.00 (d, 1 H), 3.10 (dd, 1 H), 2.97-2.88 (m, 1 H), 2.70-2.62 (m, 1 H), 2.21-2.12 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.59 (d, 3 H), 0.50 (d, 3 H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 515 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 6): R<sub>t</sub> = 4.32 min.

#### 10 Beispiel 6

N-{(1*S*)-3-[[[(1*S*)-2-Methyl-1-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propyl]amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-4-phenyl-2-pyridincarboxamid



15

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.36 (s, 1 H), 9.67 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 8.26-8.18 (m, 2 H), 7.98-7.92 (m, 1 H), 7.88-7.81 (m, 2 H), 7.60-7.50 (m, 3 H), 7.45-7.20 (m, 5 H), 5.50-5.38 (m, 1 H), 4.75-4.68 (m, 1 H), 4.02 (d, 1 H), 3.20-2.82 (m, 3 H), 2.25-2.15 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.61 (d, 3 H), 0.57 (d, 3 H).

20

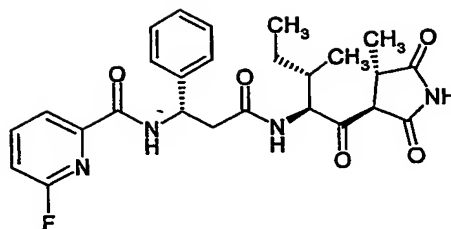
MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 541 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 14): R<sub>t</sub> = 4.88 min.

#### Beispiel 7

25

6-Fluor-N-{(1*S*)-3-[[[(1*S*,2*S*)-2-methyl-1-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl]butyl]amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-2-pyridincarboxamid



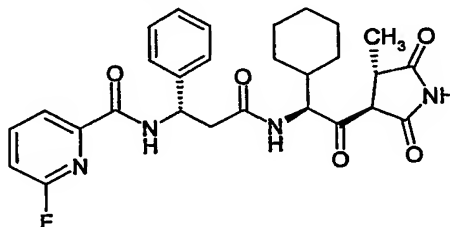
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.33 (s, 1 H), 9.30 (d, 1 H), 8.22-8.12 (m, 2 H), 7.95-7.91 (m, 1 H), 7.45-7.20 (m, 6 H), 5.45-5.35 (m, 1 H), 4.67 (dd, 1 H), 4.03 (d, 1 H), 3.17-3.09 (m, 1 H), 2.97-2.88 (m, 1 H), 2.62-2.54 (m, 1 H), 2.02-1.90 (m, 1 H), 1.30-1.15 (m, 2 H), 1.12 (d, 3 H), 0.60 (d, 3 H), 0.56 (t, 3 H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 497 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 12): R<sub>t</sub> = 2.95 min.

### Beispiel 8

N-[(1*S*)-3-({(1*S*)-1-Cyclohexyl-2-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl}amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-2-fluor-2-pyridincarboxamid



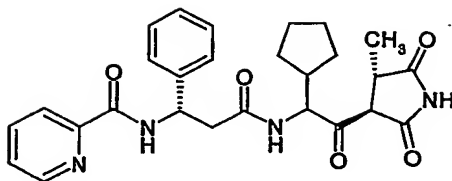
<sup>1</sup>H-NMR (Hauptkonformer) (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.35 (s, 1 H), 9.40 (d, 1 H), 8.27-8.10 (m, 2 H), 7.99-7.90 (m, 1 H), 7.50-7.18 (m, 6 H), 5.46-5.32 (m, 1 H), 4.73 (dd, 1 H), 4.08 (d, 1 H), 3.26-3.10 (m, 1 H), 3.00-2.80 (m, 2 H), 1.98-1.80 (m, 1 H), 1.60-1.25 (m, 5 H), 1.12 (d, 3 H), 1.10-0.65 (m, 5 H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 523 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 12): R<sub>t</sub> = 3.12 min.

### Beispiel 9

N-[(1*S*)-3-({1-Cyclopentyl-2-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl}amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-2-pyridincarboxamid



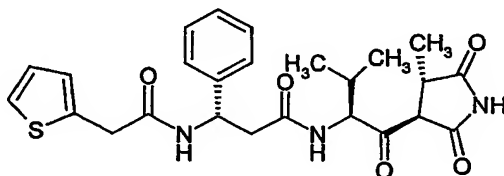
<sup>1</sup>H-NMR (2 Diastereomere, ca. 2:1 Verhältnis; mehrere Konformere) (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.35 + 11.31 (2x s, 1 H), 9.56 + 9.51-9.41 (d + m, 1 H), 8.71-8.63 (m, 1 H), 8.60-8.42 + 8.30 (m + d, 1 H), 8.02-7.92 (m, 2 H), 7.65-7.57 (m, 1 H), 7.42-7.18 (m, 5 H), 5.48-5.37 (m, 1 H), 4.65 + 4.45-4.28 (t + m, 1 H), 3.99 + 3.87 + 3.80 (d + t + d, 1 H), 3.13 + 3.07-2.98 (dd + m, 1 H), 2.95-2.80 (m, 1 H), 2.70-2.58 (m, 1 H), 2.36-2.18 (m, 1 H), 1.65-0.85 (m, 8 H), 1.12 + 1.01 (2x d, 3 H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 491 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 12): R<sub>t</sub> = 2.79 min.

### Beispiel 10

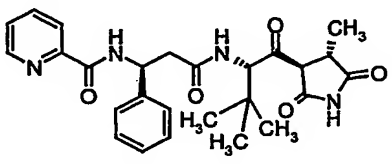
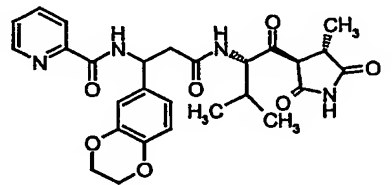
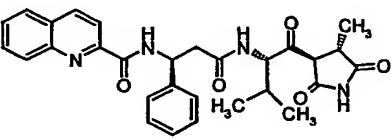
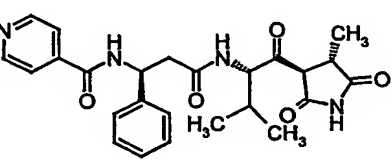
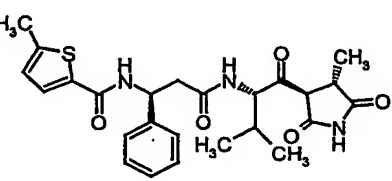
(3*S*)-N-((1*S*)-2-Methyl-1-{[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidiny]carbonyl}-propyl)-3-phenyl-3-[(2-thienylacetyl)amino]propanamid



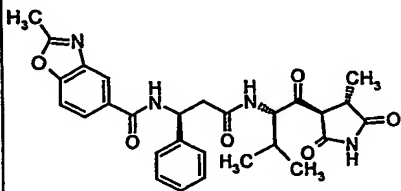
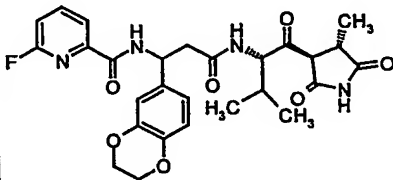
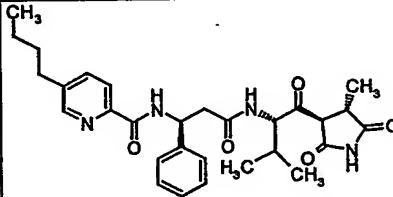
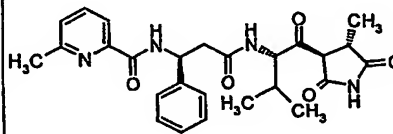
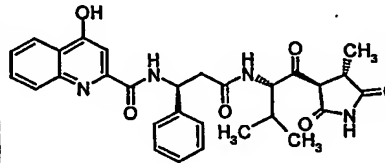
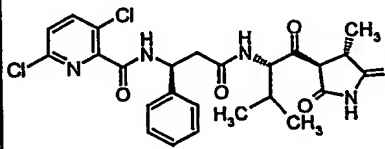
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.31 (s, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.34-7.18 (m, 6 H), 6.95-6.90 (m, 1 H), 6.89-6.85 (m, 1 H), 5.25-5.16 (m, 1 H), 4.61 (dd, 1 H), 3.91 (d, 1 H), 3.66 (d, 2 H), 2.90 (dd, 1 H), 2.80-2.60 (m, 2 H), 2.32-2.23 (m, 1 H), 1.07 (d, 3 H), 0.81 (d, 3 H), 0.75 (d, 3 H).

MS (ES<sup>-</sup>): m/z (%) = 482 (M-H)<sup>-</sup> (100).

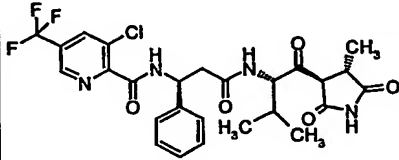
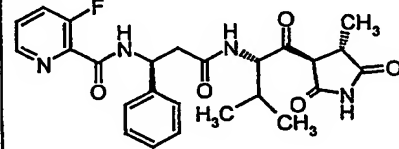
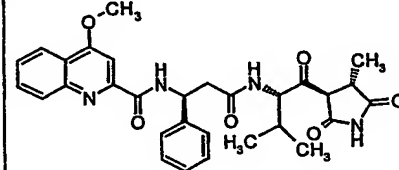
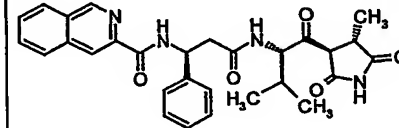
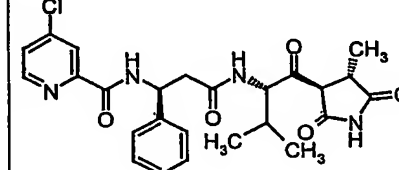
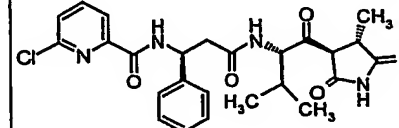
HPLC (Methode 5): R<sub>t</sub> = 3.72 min.

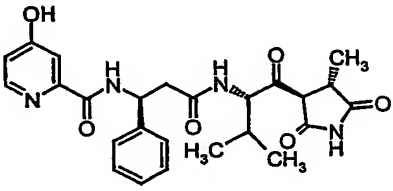
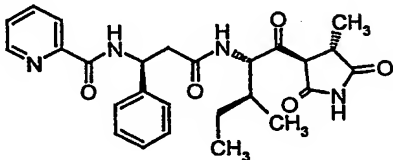
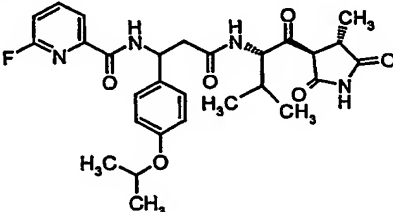
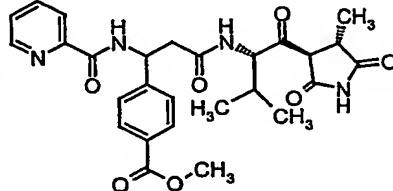
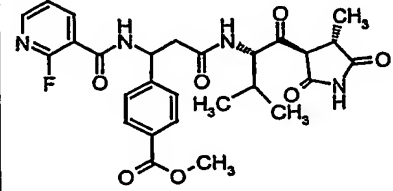
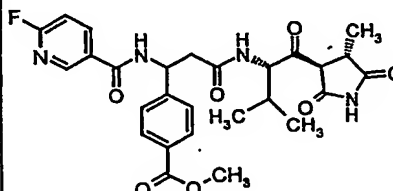
Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
11		478.55	MS (ES+), m/z (%): 479 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.69 min
12		522.55	MS (ES+), m/z (%): 523 (M+H) <sup>+</sup> (75)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 3.81 min
13		514.58	MS (ES+), m/z (%): 515 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.97 min
14		464.52	MS (ES+), m/z (%): 465 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.01 min
15		483.59	MS (ES+), m/z (%): 506 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.74 min

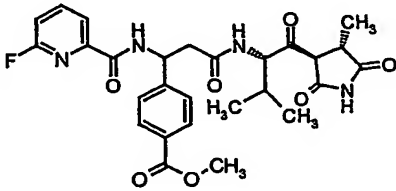
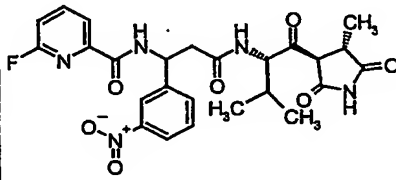
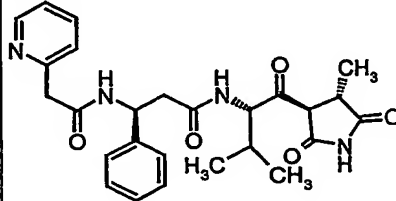
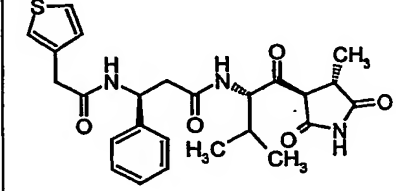
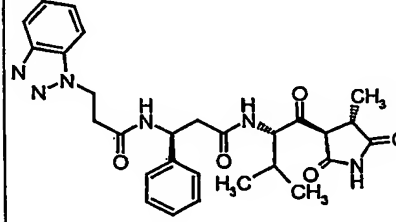
Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
16		482.51	MS (ES+), m/z (%): 505 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 3.48 min
17		482.51	MS (ES-), m/z (%): 481 (M-H <sup>+</sup> ) (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 3.46 min
18		478.55	MS (ES+), m/z (%): 479 (M+H) <sup>+</sup> (45)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 4.03 min
19		503.55	MS (ES+), m/z (%): 523 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 3.94 min
20		508.53	MS (ES+), m/z (%): 509 (M+H) <sup>+</sup> (90)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 3.82 min

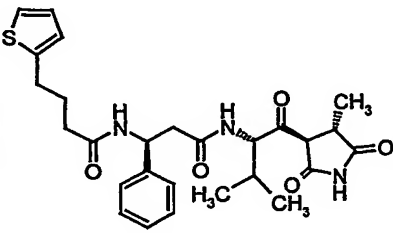
Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
21		518.57	MS (ES+), m/z (%): 519 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 3) R <sub>t</sub> = 3.95 min
22		540.55	MS (ES+), m/z (%): 541 (M+H) <sup>+</sup> (35)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 3.92 min
23		520.63	MS (ES-), m/z (%): 519 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 4.6 min
24		478.55	MS (ES-), m/z (%): 477 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.9 min
25		530.58	MS (ES+), m/z (%): 531 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 3.70 min
26		533.41	MS (ES+), m/z (%): 533 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 4.20 min



Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
27		566.96	MS (ES+), m/z (%): 567 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 4.42 min
28		482.51	MS (ES+), m/z (%): 483 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 11) R <sub>t</sub> = 2.66 min
29		544.60	MS (ES+), m/z (%): 545 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 14) R <sub>t</sub> = 4.5 min
30		514.58	MS (ES-), m/z (%): 513 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 14) R <sub>t</sub> = 4.40 min
31		498.96	MS (ES-), m/z (%): 497 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 14) R <sub>t</sub> = 4.37 min
32		498.96	MS (ES+), m/z (%): 521 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 13) R <sub>t</sub> = 4.05 min

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
33		480.52	MS (ES+), m/z (%): 481 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 14) R <sub>t</sub> = 3.65 min
34		478.55	MS (ES+), m/z (%): 479 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 13) R <sub>t</sub> = 3.98 min
35		540.59	MS (ES-), m/z (%): 539 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 11) R <sub>t</sub> = 2.73 min
36		522.55	MS (ES-), m/z (%): 521 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.67 min
37		540.55	MS (ES+), m/z (%): 541 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 3.75 min
38		540.55	MS (ES+), m/z (%): 541 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 3.80 min

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
39		540.55	MS (ES+), m/z (%): 541 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 14) R <sub>t</sub> = 4.12 min
40		527.51	MS (ES+), m/z (%): 528 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 12) R <sub>t</sub> = 2.76 min
41		478.55	MS (ES+), m/z (%): 479 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 2.64 min
42		483.59	MS (ES+), m/z (%): 484 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 15) R <sub>t</sub> = 2.94 min
43		532.60	MS (ES+), m/z (%): 555 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.52 min

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
44		511.64	MS (ES+), m/z (%): 534 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 4.00 min

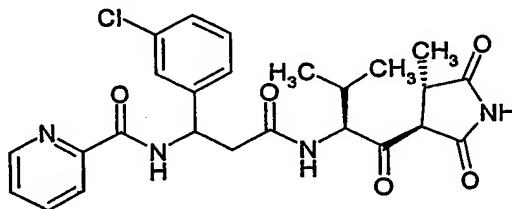
### Allgemeine Vorschrift I: Festphasengestützte Synthese

- Das Aldehydharz (Nova Biochem) (0.78 mmol/g) wird in Toluol/Trimethylorthoformiat (1:1 bis 4:1) suspendiert, mit dem entsprechenden beta-Aminosäuremethylester (2.5 - 3 eq) bei Raumtemperatur versetzt und über Nacht geschüttelt. Das Harz wird zweimal mit N,N-Dimethylformamid gewaschen, in N,N-Dimethylformamid suspendiert und bei Raumtemperatur mit Tetrabutylammoniumborhydrid (2 - 5 eq) versetzt. Nach 30 Minuten Schütteln bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch bei -40°C bis Raumtemperatur langsam mit Eisessig (100 eq) versetzt, gegebenenfalls wieder auf Raumtemperatur erwärmt und für mindestens 1 h geschüttelt. Das Harz wird wiederholt mit Wasser, Methanol, Dichlormethan/10 % N,N-Diisopropylethylamin, Methanol, Dichlormethan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in Dichlormethan suspendiert, mit N,N-Diisopropylethylamin (10 - 20 eq) und dem entsprechenden Carbonsäurechlorid (5 eq) bei Raumtemperatur 1 - 2 h lang geschüttelt. Das Harz wird wiederholt mit Methanol, N,N-Dimethylformamid, Methanol, Dichlormethan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Zur Verseifung wird das Harz mit einer Lösung von Kaliumhydroxid (30 eq) in Methanol/Dioxan (1:2, 30 mg Kaliumhydroxid/ml Lösung) versetzt und 3 h bei RT geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit Wasser, Methanol, Dichlormethan/Eisessig, Dichlormethan, Dichlormethan/N,N-Diisopropylethylamin, Methanol, N,N-Dimethylformamid, Methanol, Dichlormethan und Diethylether gewaschen. Das Harz wird mit (Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethyliumfluoroborat (5eq) und N,N-Diisopropylethylamin (20 eq) in N,N-Dimethylacetamid bei RT 1h geschüttelt, zweimal mit N,N-Dimethylacetamid gewaschen und mit einer

frisch zubereiteten Lösung von (3*R*,4*S*)-3-[(2*S*)-2-Amino-3-methylbutanoyl]-4-methyl-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid (1.5 - 2 eq) und *N,N*-Diisopropylethylamin (20 eq) versetzt und 3 h bei RT geschüttelt. Das Harz wird abschließend wiederholt mit Methanol, *N,N*-Dimethylformamid, Wasser, *N,N*-Dimethylformamid, Methanol, Dichlormethan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird mit Trifluoressigsäure oder 50 %iger Trifluoressigsäure in Dichlormethan 30 min bis 3 h bei RT bis 50°C geschüttelt. Die Rohproduktlösung wird abfiltriert, zur Trockene eingedampft und durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Gradienten gereinigt. Alternativ ist auch eine Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Dichlormethan und Methanol) möglich.

#### Beispiel 45

*N*-{1-(3-Chlorphenyl)-3-[(1*S*)-2-methyl-1-{[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidiny]carbonyl}propyl)amino]-3-oxopropyl}-2-pyridincarboxamid



<sup>1</sup>H-NMR (2 Diastereoisomere, Verhältnis 1:1, 300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 11.3 (d, 1H), 9.64 (d, 0.5 H), 9.45 (d, 0.5 H), 8.70-8.62 (m, 1 H), 8.28 (d, 0.5 H), 8.18 (d, 0.5 H), 8.02-7.94 (m, 2 H), 7.65-7.56 (m, 1 H), 7.50-7.41 (m, 1 H), 7.38-7.21 (m, 3 H), 5.48-5.32 (m, 1 H), 4.69 (dd, 0.5 H), 4.60 (dd, 0.5 H), 4.02 (d, 0.5 H), 3.93 (d, 0.5 H), 3.10-2.60 (m, 3 H), 2.35-2.15 (m, 1 H), 1.15-1.03 (m, 3 H), 0.75-0.54 (m, 6 H).

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* (%) = 499 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 6): *R*<sub>t</sub> = 3.95 min.

**B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung bakterieller Erkrankungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

5

**Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK):**

10

Die MHK wird im Flüssigdilutionstest bestimmt. Übernachtskulturen der Testkeime werden auf eine Zellzahl von  $10^5$  Keimen pro ml in Isosensitest-Medium (Fa. Difco, Irvine, USA) verdünnt und mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) inkubiert. Ausnahmen sind die Tests mit *S. pneumoniae* G9A, die in BHI-Bouillon (Fa. Difco) plus 20 % Rinderserum, und mit *H. influenzae*, die in BHI-Bouillon (Fa. Difco) plus 20 % Rinderserum, 10 µg/ml Haemin und 1 % Isovitale (Fa. Becton Dickinson, New Jersey, USA) durchgeführt werden.

15

Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; *S. pneumoniae* und *H. influenzae* in Gegenwart von 8 –10 % CO<sub>2</sub>.

**Ergebnisse:**

20

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert. Die MHK-Werte in µmol/l einiger erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber einer Reihe von Testkeimen sind in der nachstehenden Tabelle beispielhaft aufgeführt.

Bsp. Nr.	<i>Staphylokokkus aureus</i> 133	<i>Haemophilus influenzae</i> Spain 7
2	15.63	7.81
4	15.63	31.25
6	7.81	15.63
9	7.81	62.5

**Systemische Infektion mit S. aureus 133**

S. aureus 133 Zellen werden über Nacht in BH-Bouillon (Fa. Oxoid, New York, USA) angezüchtet. Die Übernachtskultur wird 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und 2 x mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Modell LP 2W, Fa. Dr. Lange, Berlin, Deutschland) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10 %igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0,25 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa  $1 \times 10^6$  Keimen/Maus. Die i.p.- oder i.v. Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert.

**C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:****Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

**Herstellung:**

Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem

Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

**Orale Suspension:**

5 **Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

10

**Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

15

**Intravenös applizierbare Lösung:**

**Zusammensetzung:**

1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

20

**Herstellung:**

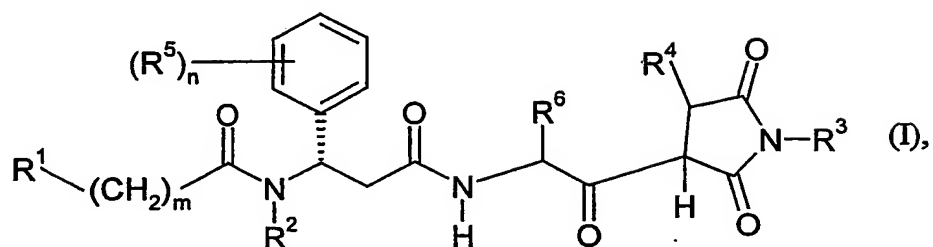
Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

25



## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

**R<sup>1</sup>** Heteroaryl betyder,

wobei R<sup>1</sup> substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>1-1</sup>,  
wobei die Substituenten R<sup>1-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt  
werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Nitro, Amino,  
Trifluormethyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl,  
Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

**R<sup>2</sup>** Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

**R<sup>3</sup>** Wasserstoff oder C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet,

**R<sup>4</sup>** Wasserstoff oder C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet,

R<sup>5</sup> Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

**oder**

zwei Substituenten  $R^5$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Cycloalkyl oder Heterocyclyl bilden, wobei dieses Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

$R^6$  Alkyl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl bedeutet,

wobei  $R^6$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{6-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{6-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

$n$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

wobei bei  $n$  gleich 2 oder 3 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

und

$m$  eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

$R^1$  5-, 6-, 9- oder 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt

werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

5

$R^3$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^4$  Methyl bedeutet,

10

$R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkyl-amino, Hydroxy, Alkoxy, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Phenyl oder 5- bis 6- gliedriges Heteroaryl bedeutet,

oder

15

zwei Substituenten  $R^5$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Cycloalkyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

20

$R^6$  Alkyl oder Cycloalkyl bedeutet,

wobei  $R^6$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{6-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{6-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkoxy, Alkyl und Trifluormethyl,

25

$n$  eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei  $n$  gleich 2 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

30

und

m eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2,

5

worin

$R^1$  Pyridyl, Thienyl, Furyl, Chinolinyll oder Isochinolinyll bedeutet,

10

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ ,  
wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt  
werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Tri-  
fluormethyl, Phenyl und  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,

15

$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff bedeutet,

$R^4$  Methyl bedeutet,

20

$R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder  
Pyridyl bedeutet,

$R^6$  Isopropyl, tert-Butyl, Isopentyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

25

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

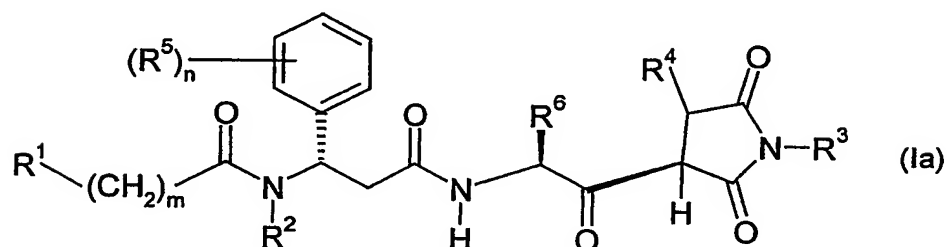
30

und

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3,

5 welche die allgemeine Formel (Ia) aufweisen:



worin  $R^1$  bis  $R^6$ , m und n wie in Anspruch 1 definiert sind.

10

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3,

worin

15

$R^1$  Pyridyl, Thienyl, Furyl, Chinolinyll oder Isochinolinyll bedeutet,

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Akyll, Phenyl und Methoxy.

20

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3,

worin  $R^2$  Wasserstoff bedeutet.

25

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3,

worin  $R^3$  Wasserstoff bedeutet.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3,

5 worin  $R^4$  Methyl bedeutet.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3,

worin  $R^5$  Wasserstoff bedeutet.

10

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3,

worin  $n$  gleich 1 und  $R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet, wobei  $R^5$  in der meta- oder para-Position des Ringes vorliegt.

15

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3,

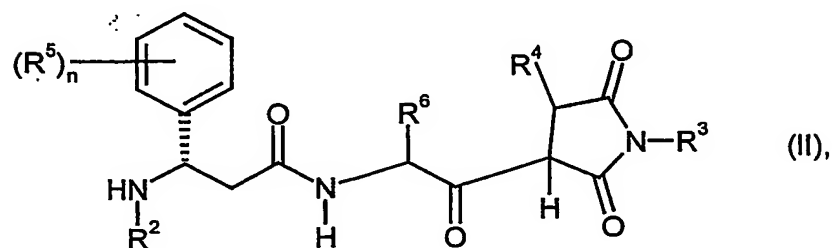
worin  $R^6$   $C_3$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl bedeutet.

20

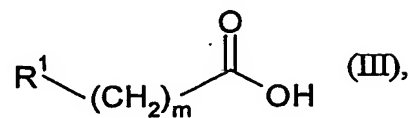
12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

[A] Verbindungen der Formel (II)

25



worin  $R^2$  bis  $R^6$  und  $n$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,  
mit Verbindungen der Formel (III)



5

worin  $R^1$  und  $m$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt  
werden,

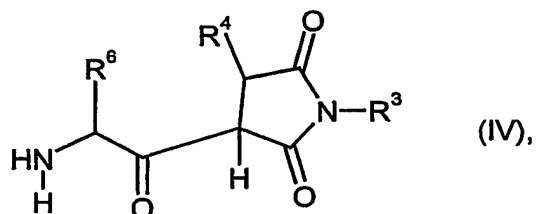
10

oder

[B]

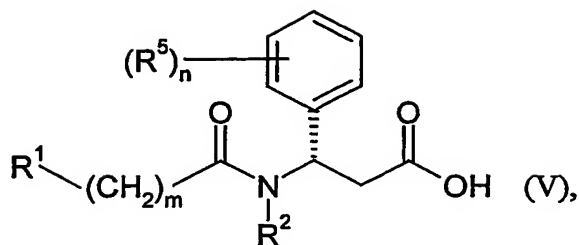
15

Verbindungen der Formel (IV)



worin  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,  
mit Verbindungen der Formel (V)

20



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $m$  und  $n$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

5.

wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

10

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15

14. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.

15. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.

20

16. Arzneimittel nach Anspruch 16 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.

25

17. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.



**Heteroarylamide**

**Z u s a m m e n f a s s u n g**

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren, insbesondere bakteriellen Infektionskrankheiten.